



## РЕПРОДУКТИВНА БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА ФЕТАЛЬНИЙ РИЗИК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

### ВСТУП

Безпечність використання лікарських засобів під час вагітності належить до однієї з найактуальніших проблем не лише акушерства, а й загальної та клінічної фармакології, перинатології, неонатології, медичної етики. Складність проблеми полягає у необхідності враховувати фармакологічні ефекти препарату, що вводиться вагітній, не лише на її організм, а й на окремі ланки системи мати–плацента–плід, беручи до уваги зміни в організмі жінки, зумовлені вагітністю, можливість проникнення препарату через плаценту та його дію на плід, чутливість останнього до окремих засобів у різні терміни гестації тощо.

Дані про безпечність використання більшості лікарських засобів під час вагітності базуються переважно на результатах їх доклінічного вивчення, які далеко не завжди підтверджені клінічними спостереженнями. Спеціальні фармако-епідеміологічні дослідження безпечності лікарських засобів для вагітних проведені не більш ніж для 20% препаратів, які знаходяться на фармринку, що пояснюється, зокрема, тим, що, з етичних міркувань, вагітних, як правило, не включають до програм передреєстраційних досліджень, а жінкам репродуктивного віку, які беруть у них участь, рекомендують у цей час використовувати ефективні методи контрацепції, щоб уникнути можливих небажаних наслідків впливу препарату на перебіг вагітності та стан плода [1, 2, 3].

Значну групу ризику становлять жінки, які приймають лікарські засоби у ранні терміни гестації, коли вони ще не знають про факт настання вагітності. Недостатність інформації про вплив ліків на плід, у тому числі ризик

розвитку аномалій, нерідко призводить навіть до необгрунтованого переривання вагітності.

У той же час, ускладнений перебіг вагітності, а також наявність у жінки супутніх соматичних екстрагенітальних захворювань обумовлюють необхідність використання під час вагітності, в ряді випадків по життєвим показанням, лікарських засобів різних фармакологічних груп.

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

За даними анкетування та аналізу медичної документації, опублікованими ВООЗ, до 90% вагітних використовують препарати як за рецептом лікаря, так і самостійно [10, 11]. У США майже 15% жінок приймають лікарські засоби у перші 6 місяців вагітності, 75% з них – від 3 до 10 препаратів одночасно. Лікарі призначають препарати у 38% випадків звернень до них вагітних [12]. Найчастіше це протианемічні засоби, анальгетики, спазмолітики, нестероїдні протизапальні, седативні, антигістамінні, антигіпертензивні, протимікробні, протівірусні, дерматологічні засоби, гормони, антидепресанти, вітаміни та мікроелементи [3, 6, 7]. Тому лікар повинен завжди аналітично підходити до призначення та використання лікарських засобів під час вагітності, пам'ятаючи про можливість негативної дії лікарських засобів на перебіг вагітності, ризик для плода та постнатальний розвиток дитини.

Лікарський засіб може по-різному негативно впливати на плід, залежно від терміну гестації, швидкості та ступеню його трансплацентарної дифузії, стадії внутрішньоутробного розвитку в момент медикаментозної дії, хімічної структури засобу, загальної токсич-

### А.Г. ЦИПКУН

д. мед. н., професор, зав.  
лабораторно-дослідним відділом  
Інституту педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України



Дія ліків у найбільш ранні терміни вагітності супроводжується загибеллю плода (ембріолетальний ефект) та перериванням вагітності – самовільним абортom

ності лікарського засобу та його тератогенних властивостей, особливостей метаболізму в організмі матері, плода та плаценти.

Розрізняють такі види негативного впливу лікарських препаратів на плід: ембріотоксичність, тератогенність, фетотоксичність.

**Ембріотоксичність** виникає у випадку дії ксенобіотиків на ембріон у перші 2–3 тижні вагітності – передімплантаційний період. Ефект виявляється у вигляді загибелі ембріона (ембріолетальна дія). В цей період дія препарату може і не залишати наслідків за рахунок високої регенеративної здатності тканин ембріона.

**Тератогенна дія** характеризується незворотними порушеннями нормального розвитку плода, формуванням вроджених дефектів розвитку його органів і систем. Спостерігається у критичний період ембріонального розвитку, протягом якого відбувається формування органів і систем організму. Починається приблизно через 17 днів після зачаття і завершується до 60–70-го дня розвитку плода. Вважається, що застосування препаратів в період після 70 днів після зачаття не супроводжується розвитком вроджених дефектів.

Механізм тератогенної дії багатофакторний. Деякі препарати (вітамін А та синтетичні ретиноїди, протипухлинні засоби) та продукти їх метаболізму мають пряму дію на процеси диференціації в нормальних тканинах. Низка препаратів порушують метаболізм гормонів та обмін фолієвої кислоти (синтетичні естрогени, гестагени, антитиреоїдні засоби, метотрексат, аміноптерин та ін.). До розвитку аномалій можуть призводити і викликані застосуванням препаратів зміни в материнському організмі (наприклад, кисневе голодування), внаслідок чого порушується обмін речовин у тканинах плода, які мають більш швидкий метаболізм. У розвитку деяких вроджених аномалій може відігравати роль дефіцит певних речовин. Наприклад, використання фолієвої кислоти під час вагітності суттєво знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки, зокрема *spina bifida*.

Для 2/3 випадків вроджених аномалій, які зустрічаються в загальній популяції, їх етіологічний фактор встановити не вдається. Вважають, що це комбінований (у тому числі і медикаментозний) вплив і, особливо, генетичні порушення та інші дефекти спадкового апарату. Лише менш ніж для 5% аномалій розвитку встановлюють їх безпосередній причинно-наслідковий зв'язок з використанням лікарських засобів під час вагітності.

**Фетотоксичність** – функціонально-структурні порушення розвитку органів і систем плода при дії лікарських засобів у II та III триместрах вагітності. Прикладом може бути розвиток ниркової недостатності у плода та

олігогідрамніону, зумовлених застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворюючого фактора упродовж цього періоду. Потенційно нефротоксичними і ототоксичними для плода є антибіотики групи аміноглікозидів. Застосування тетрациклінів у такі терміни вагітності супроводжується дискolorацією зубів дитини.

Негативним наслідком застосування лікарських засобів під час вагітності можуть бути також самовільні викидні, передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, його гіпотрофія, гіпоксія, синдром відміни при використанні деяких нейротропних засобів, переносування вагітності, порушення скоротливої діяльності матки в пологах та післяпологовому періоді тощо.

Особливо несприятливим наслідком вагітності, який асоціюється з використанням лікарських засобів, є формування вроджених аномалій. Згідно даних вітчизняної та іноземної статистики, від 10 до 18% народжених дітей мають ті чи інші відхилення у розвитку, проте багато дослідників вважають, що насправді цей відсоток значно вищий через те, що в таких даних не враховують аномалії, які призводять до самовільного переривання вагітності, викиднів, завмирання вагітності, які в половині випадків супроводжуються тими чи іншими гістологічно підтвердженими дефектами розвитку плода [1].

Найтрагічнішим випадком необгрунтованого використання вагітними лікарського засобу була всесвітньо відома історія препарату талідомід, коли на початку 60-х років XX століття в Європі народилось майже 10 000 дітей з фокомелією та було доведено зв'язок цієї аномалії з використанням під час вагітності седативного засобу транквілізатора талідомід, тобто встановлено факт медикаментозного тератогенезу. Характерно, що доклінічні дослідження цього препарату, які були виконані на мишах, щурах, кроликах, хом'яках, кішках, приматах, не виявили у нього тератогенної дії, що і дало в той час підстави рекомендувати його застосування при ранковій нудоті у вагітних. Під різними назвами препарат був зареєстрований у 46 країнах світу. В подальшому було встановлено, що в експерименті талідомід може викликати редуційні пороки кінцівок лише у новозеландських кроликів, причому в дозах, які в 150 разів перевищують терапевтичні. Аналіз випадків тератогенної дії талідоміду показав, зокрема, що вона мала місце лише протягом дуже короткого проміжку вагітності – у період з 21-го до 36-го дня ембріонального розвитку. Іншою особливістю тератогенної дії талідоміду є його надзвичайно малі дози – застосування 1 мг/кг маси тіла вагітної упродовж найменше трьох днів у період чутливості до препарату.

Через некоректність прямого переносу на людей даних про безпечність засобу, отриманих в експерименті, зараз більшість розробників нових лікарських засобів віддають перевагу думці, що все ж не варто рекомендувати використання засобу під час вагітності до отримання підтвердження його повної безпечності після проведення статистичного аналізу результатів використання у достатньої кількості вагітних жінок. У таких випадках зв'язок може бути встановлений лише після проведення фармако-епідеміологічних проспективних когортних досліджень та ретроспективних досліджень типу випадок-контроль.

Якщо у випадку з талідомідом мова йшла про реєстрацію вади розвитку при народженні дитини, мати якої під час вагітності отримувала лікарський засіб, то наприкінці 60-х років ХХ століття було встановлено факт медикаментозного тератогенезу, який мав дещо інший характер. Фармако-епідеміологічними дослідженнями було доведено, що багато випадків плоскоклітинного раку піхви у пубертатному та юному віці реєструється у дівчаток, матері яких під час вагітності приймали диетилстільбестрол – синтетичний препарат нестероїдної структури з вираженою естрогеноподібною дією [14]. У подальшому було встановлено, що, крім злорякісних пухлин, у таких дівчаток частіше спостерігались різні аномалії розвитку статевих органів (сідловидна або Т-подібна матка, гіпоплазія матки, стеноз шийки матки), а у плодів чоловічої статі препарат викликав розвиток кіст придатків яєчок, їх гіпоплазію та крипторхізм у постнатальному періоді.

Ще одним наслідком негативного впливу лікарських засобів під час вагітності є мутації майбутніх статевих клітин плода, внаслідок чого дефекти розвиваються через покоління. Інколи його ще називають «ефект бабусі». Зараз він встановлений у дослідях на тваринах, але не можна виключити його і у людини. Мутації статевих клітин пов'язані з тим, що яйцеклітини у плодів жіночої статі формуються уже на ранніх стадіях ембріогенезу, а завершення процесу відбувається ще до народження дитини, і тому у ранні терміни гестації ксенобіотики, у тому числі і лікарські засоби, здатні порушувати їх формування, негативно впливаючи на фертильність наступного покоління.

Наприкінці 80-х – на початку 90-х років при експериментальному вивченні особливостей дії на плід низки гормональних препаратів (спочатку – синтетичних прогестинів, а потім і деяких глюкокортикоїдів), які призначають вагітним, було встановлено факт так званого «поведінкового» тератогенезу [5, 7, 9]. Суть його полягає в тому, що до 13–14 тижня вагітності відсутні статеві відмінності в структурі, метаболічних та функціональних показниках головного мозку плода. Лише після цього терміну починають з'являтися характерні для осіб чоловічої чи жіночої статі особливості, які в подальшому визначають відмінності між ними у поведінці, агресивності, циклічній (для жінок) чи ациклічній (для чоловіків) продукції статевих гормонів тощо, що пов'язано, очевидно, з послідовним включенням спадково-детермінованих механізмів, які визначають статеве, зокрема психологічне, диференціювання чоловічого або жіночого організму.

До теперішнього часу механізми тератогенної дії лікарських засобів, особливо враховуючи суттєві відмінності у хімічній структурі та фармакологічних ефектах препаратів, для яких така дія доведена, остаточно не встановлений.

Припускають, що для деяких препаратів (вальпроєва кислота, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, холестирамін) він полягає у здатності цих засобів впливати на абсорбцію та метаболізм фолату, недостатність якого, як відомо, призводить до розвитку дефектів нервової трубки плода [11, 16, 17]. В останні роки увага дослідників зосереджена на вивченні деяких можливих молекулярних механізмів тератогенезу – порушенню епігенетичного контролю експресії генів, ушкодженню цитоскелету та внутрішньоклітинного матриксу ембріональних клітин, ролі регуляторних молекул ДНК та ін. [13, 15].

Таким чином, якщо спочатку тератогенез розуміли дослівно (*teratos* – потвора, каліка, *genesis* – розвиток) та пов'язували зі здатністю лікарських засобів, які використовуються під час вагітності, викликати грубі анатомічні аномалії розвитку, то в останні роки, у зв'язку з накопиченням фактичного матеріалу, зміст терміну значно розширено і зараз тератогенами називають речовини, використання яких до або під час вагітності призводить до розвитку структурних порушень, викликає метаболічну або функціональну дисфункцію, зміни психологічних або поведінкових реакцій у дитини при народженні або в постнатальному періоді.

Причиною тератогенезу в ряді випадків можуть бути мутації в статевих клітинах батьків, іншими словами тератогенна дія в цьому випадку опосередкована (через мутації) та відтермінована (вплив на організм батьків здійснюється задовго до настання вагітності) [5, 6]. У таких випадках яйцеклітина, яка запліднюється, може бути неповноцінною, що автоматично призводить до неможливості її запліднення або її неправильного розвитку після запліднення, що, в свою чергу, може завершитись або самовільним припиненням розвитку ембріона, або формуванням тих чи інших аномалій у плода. Прикладом може бути застосування метотрексату у жінок з метою консервативного лікування позаматкової вагітності. Як і інші цитостатики, препарат пригнічує мітоз та затримує ріст активно проліферуючих клітин, у тому числі статевих. Вагітність у таких жінок перебігає з великим ризиком аномалій розвитку плода. Через особливості фармакодинаміки протипухлинних засобів після їх використання у жінок репродуктивного віку у них буде зберігатись ризик народження дитини з аномаліями розвитку, що необхідно враховувати при плануванні вагітності у таких пацієнток. Після проведення антинеопластичної терапії жінок дітородного віку варто відносити до групи ризику розвитку аномалій плода, що в подальшому потребує пренатальної діагностики, починаючи з ранніх термінів вагітності.

Певний ризик має і використання препаратів з пролонгованою дією, які після введення їх невагітній жінці тривалий час знаходяться в крові і можуть негативно впливати на плід у випадку настання вагітності. Наприклад, етретинат – один з метаболітів ацитретину, синтетичного похідного ретиноевої кислоти, який широко використовується в останні роки для лікування псоріазу та вродженого іхтіозу, має період напіввиведення 120 діб та в експерименті має тератогенну дію. Як і інші синтетичні ретиноїди, він належить до класу речовин, абсолютно протипоказаних для використання під час вагітності, оскільки викликає аномалії розвитку кінцівок, кісток обличчя та черепа, центральної нервової та сечостате-

вої системи, недорозвинення вушних раковин. Синтетичний прогестин медроксипрогестерон у формі депо використовується для контрацепції. Його разова ін'єкція забезпечує контрацептивний ефект тривалістю 3 місяці, проте в подальшому, коли препарат уже не забезпечує такої дії, його слідові кількості виявляються в крові протягом 9–12 місяців. Синтетичні прогестини також належать до групи лікарських засобів, абсолютно протипоказаних до використання під час вагітності. У випадку відмови від використання препарату до часу настання безпечної вагітності жінки упродовж 2 років повинні застосовувати інші методи контрацепції.

Частіше за все аномалії розвитку плода є наслідком неправильного розвитку заплідненої яйцеклітини при дії на неї несприятливих факторів, зокрема лікарських засобів. При цьому важливу роль відіграє термін впливу цього фактора. По відношенню до людини виділяють три наступні періоди:

**До 3 тижнів вагітності (період бластогенезу).** Характеризується швидкою сегментацією зиготи, утворенням еластомерів та бластоцисти. У зв'язку з тим, що в цей період ще відсутня диференціація окремих органів та систем ембріону, тривалий час вважалося, що в цей період ембріон нечутливий до медикаментів. У подальшому було доведено, що дія ліків в найбільш ранні терміни вагітності хоч і не призводить до розвитку значних структурних аномалій у ембріона, але, як правило, супроводжується його загибеллю (ембріолетальний ефект) та перериванням вагітності – самовільним абортom. Через те, що дія лікарського засобу в таких випадках відбувається ще до встановлення наявності вагітності, часто факт її переривання залишається непоміченим жінкою або розцінюється як затримка настання чергової місячної кровотечі. Детальний гістологічний та ембріологічний аналіз абортного матеріалу показав, що вплив ліків в цей період характеризується переважно загально токсичною дією. Доведено також, що деякі речовини є активними тератогенами в цей період (циклофосфамід, естрогени).

**4–9 тижнів вагітності (період органогенезу)** вважаються найкритичнішим терміном для індукування вроджених дефектів у людини. В цей період відбувається інтенсивний поділ зародкових клітин, їх міграція та диференціація в різні органи. До 56-го дня (10 тижнів вагітності) вже сформовані основні органи та системи, крім нервової, статевих органів та органів відчуття, гістогенез яких триває до 150 днів. В цей період практично всі лікарські засоби переносяться з крові матері до ембріону і їх концентрація в крові матері і плода практично однакові. В той же час клітинні структури плода, що швидко ростуть, більш чутливі до дії ліків, ніж клітини материнського організму, в результаті чого може порушуватись нормальний морфогенез та формуватись вроджені вади розвитку.

**Фетальний період**, до початку якого вже відбулось диференціювання основних органів, характеризується гістогенезом та ростом плода. В цей період вже здійснюється біотрансформація молекул лікарських засобів в системі мати–плацента–плід. Вже сформована плацента починає виконувати бар'єрну функцію, у зв'язку з чим концентрація лікарських препаратів у плода зазвичай нижча, ніж в організмі матері. Негативна дія медикамен-

тів у цей період, як правило, не викликає значних структурних аномалій або специфічних аномалій розвитку і переважно характеризується затримкою розвитку плода. В той же час зберігається їх можливий вплив на розвиток нервової системи, органи слуху, зору, статевої системи, особливо жіночої, а також на метаболічні та функціональні системи, які формуються у цей час. Так, атрофія зорових нервів, глухота, гідроцефалія та розумова відсталість частіше спостерігаються у новонароджених, матері яких застосовували варфарин у II і навіть у III триместрах вагітності. В цьому ж терміні вагітності формується описаний вище феномен «поведінкового» тератогенезу, пов'язаний, вірогідно, якраз з порушенням процесів тонкого диференціювання метаболічних процесів у тканинах головного мозку та функціональних зв'язків нейронів під впливом статевих стероїдних гормонів.

Крім терміну вагітності, важливе значення для лікарського тератогенезу має доза препарату, видова та індивідуальна чутливість до дії того чи іншого засобу. Як підкреслювалось вище, талідомідова трагедія сталася, зокрема, тому, що на етапі доклінічного дослідження цього засобу його можлива тератогенна дія вивчалась на видах тварин, які, на відміну від людини, виявилися практично нечутливими до нього. Вроджені вади при використанні талідоміду вкрай рідко спостерігались у ембріонів щурів, мишей, кроликів, собак, кішок, свиней, тхорів. Про видову чутливість ембріонів різних тварин свідчить і той факт, що плоди мишей виявились чутливими до дії ацетилсаліцилової кислоти та високочутливими до глюкокортикоїдів, у той час як останні при використанні в ранні терміни гестації у людини призводять до розщеплення піднебіння не більше, ніж у 1% випадків. Продовжують досліджуватись питання індивідуальної чутливості організму вагітної на ушкоджуючу дію ліків на плід, оскільки відомо, що при використанні тієї ж дози такого самого препарату вагітними аномалії плода розвиваються далеко не у всіх з них, що обумовлено, очевидно, індивідуальними, генетично детермінованими особливостями метаболізму, детоксикації та елімінації препарату і продуктів його метаболізму в різних ланках системи мати–плацента–плід.

Необхідно також наголосити, що негативний вплив лікарських препаратів може бути не лише наслідком його впливу на процеси бласто- та органогенезу, але і реалізуватись опосередковано, через зміни в організмі вагітної, обумовлені фармакологічними ефектами відповідного засобу. Прикладом можуть бути різкі зміни матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу після використання деяких антигіпертензивних препаратів, вазодилаторів, міотропних спазмолітиків, порушення вуглеводного метаболізму після прийому пероральних гіпоглікемічних засобів та гормонів.

Для практикуючих лікарів, причому не лише акушерів-гінекологів, а й клінічних фармакологів та лікарів загальної практики важливе значення має оцінка ступеню фетального ризику застосування під час вагітності окремих класів лікарських засобів. Є кілька систем класифікації ліків, які мають відношення до їх безпечного застосування вагітними, які базуються на даних клінічних досліджень та дослідів на тваринах і дають інформацію про встановлений чи можливий ризик або безпечність їх використання під час вагітності.

Перша така класифікація була розроблена у 1978 році у Швеції (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS).

У 1979 році, за рекомендацією Управління за контролем та якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA), всі медикаменти, в залежності від ступеню ризику та рівня несприятливого, перш за все, тератогенного впливу на плід, були поділені на такі 5 груп.

**Категорія X** – препарати, для яких тератогенна дія доведена як в експерименті, так і клініці. Ризик їх використання під час вагітності перевищує можливу користь, у зв'язку з чим вони категорично протипоказані вагітним.

**Категорія D** – препарати, для яких встановлено тератогенний або інший негатив-

них» (за FDA категорія C, за AIDEC – категорії B3 та C) та «явно небезпечних» (за FDA та ADEC – категорії D та X). Якщо лікарський засіб є новим й існують лише обмежені або практично відсутні дані щодо досвіду його застосування у вагітних, засіб може бути класифікований як «з невизначеним ризиком».

Через недостатню кількість контрольованих клінічних досліджень щодо безпечності використання препаратів під час вагітності переважна більшість препаратів належить до категорії C, тобто таких, призначення яких можливе лише у тому випадку, якщо користь переважає потенційні ризики для плода [8].

У таблицях 1 та 2 наведені відомі на сьогодні препарати, віднесені до категорій X та D.

ТАБЛИЦЯ 1

Лікарські засоби	Наслідки для плода
Аміноптерин	Множинні аномалії, постнатальна затримка розвитку плода, аномалії черепно-лицьового відділу, смерть плода
Андрогени	Маскулінізація плодів жіночої статі, укорочення кінцівок, аномалії трахеї, стравоходу, дефекти серцево-судинної системи
Диетилstilбестрол	Аденокарцинома піхви, патологія шийки матки, патологія пеніса та яєчків
Стрептоміцин	Глухота
Дисульфідрам	Спонтанні аборти, розщеплення кінцівок, клишоногість
Ерготамін	Спонтанні аборти, симптоми подразнення ЦНС
Естрогени	Вроджені вади серця, фемінізація плодів чоловічої статі, аномалії судин
Інгаляційні анестетики	Спонтанні аборти, вади розвитку
Йодиди, йод-131	Зоб, гіпотиреоз, кретинізм
Синтетичні прогестини (19-норстероїди)	Маскулінізація плодів жіночої статі, збільшення клітора, попереково-крижове зрощення
Хінін	Затримка психічного розвитку, ототоксичність, вроджена глаукома, аномалії сечостатевої системи, ризик самовільного викидня
Талідомід	Дефекти кінцівок, аномалії серця, нирок та шлунково-кишкового тракту
Триметадіон	Характерне обличчя (V-подібні брови, епікант, недорозвинення та низьке розташування вушних раковин, рідкі зуби, розщелина верхнього піднебіння, низько розташовані очі), вади серця, стравоходу, трахеї, затримка психічного розвитку
Синтетичні ретиноїди (ізотретиноїн, етретинат, ацитретин)	Аномалії розвитку кінцівок (полідактилія), кісток обличчя, вади розвитку серця, ЦНС (гідроцефалія, глухота), сечостатевої системи, недорозвиненість вушних раковин. Відставання розумового розвитку (> 50%)

ний вплив на плід. Їх використання під час вагітності пов'язане з ризиком, проте він нижчий, ніж очікувана користь.

**Категорія C** – препарати, для яких тератогенна або ембріотоксична дія встановлені під час експерименту, але клінічні дослідження не проводились. Користь застосування переважає ризик.

**Категорія B** – препарати, для яких тератогенна дія не виявлена під час експерименту, а ембріотоксична не спостерігалась у дітей, матері яких використовували даний препарат.

**Категорія A** – експериментально та при контрольованих клінічних дослідженнях не виявлено будь-якого негативного впливу препарату на плід.

Австралійська класифікація (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC) більш деталізована в частині аналізу категорії B, коли лікарські препарати поділяються ще й на групи, які відповідають певному ступеню ризику. Так, лікарські засоби можуть бути віднесені до «можливо безпечних» (за FDA категорії A та B, за ADEC – A, B1 та B2), «потенційно небезпеч-

## ВИСНОВКИ

Таким чином, не дивлячись на 50 років від першого опису випадків лікарського тератогенезу, вивчення цієї проблеми все ще значною мірою продовжує перебувати на стадії накопичення та первинного осмислення матеріалу, що обумовлене цілою низкою причин. Лише відносно невеликий перелік препаратів систематично використовується і вони не завжди можуть бути відмінені у пацієнтки у зв'язку з вагітністю (протиепілептичні, протитуберкульозні, транквілізатори при психічних захворюваннях, пероральні гіпоглікемічні при цукровому діабеті, антикоагулянти після протезування серцевих клапанів тощо). Саме для таких засобів їх побічна дія на плід досліджена найбільш детально.

Рандомізовані контрольовані клінічні дослідження за участю вагітних жінок, з етичних міркувань, проводяться вкрай рідко. Щороку в медичну практику впроваджується ціла низка нових засобів, нерідко з принципово новою хімічною структурою, і хоч у відповід-

ТАБЛИЦЯ 1.  
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ,  
ЩО АБСОЛЮТНО  
ПРОТИПОКАЗАНІ ДО  
ЗАСТОСУВАННЯ ПІД ЧАС  
ВАГІТНОСТІ (КАТЕГОРІЯ X)

ТАБЛИЦЯ 2	
Лікарські засоби	Наслідки для плода
Антибіотики	
Тетрацикліни	Дискolorація зубів (коричневе забарвлення), гіоплазія зубної емалі, порушення росту кісток
Аміноглікозиди (амікацин, канаміцин, нетилміцин, тобраміцин)	Вроджена глухота, нефротоксичний ефект
Гризеофульвін	При використанні у першому триместрі – сіамські близнюки (дуже рідко)
Фторхінолони	Артропатії
Хлорамфенікол	Агранулоцитоз, синдром Грея в неонатальному періоді
Нітрофурантоїн	Гемоліз, жовте забарвлення зубів, гіпербілірубінемія в неонатальному періоді
Антидепресанти	
Літію карбонат	Вроджені вади серця (частота – 1:150), особливо часто аномалія Ебштейна, аритмії серця, зоб, пригнічення ЦНС, гіпотензія, неонатальний ціаноз
Трициклічні	Порушення з боку органів дихання, тахікардія, затримка сечі, дистрес-синдром новонародженого
Інгібітори моноаміноксидази	Сповільнення розвитку плода та новонародженого, порушення поведінкових реакцій
Кумаринові похідні	Варфаринова (кумаринова) ембріопатія у вигляді гіоплазії носа, атрезії хоан, хондродисплазії, сліпоти, глухоти, гідроцефалії, макроцефалії, розумової відсталості
Індометацин	Передчасне закриття артеріального протоку, легенева гіпертензія, при тривалому використанні – затримка росту, порушення серцево-легеневої адаптації (більш небезпечний у III триместрі вагітності)
Протисудомні засоби	
Фенітоїн (дифенін)	Гідантоїновий фетальний синдром (розщеплене, пласке та низько розташоване перенісся, короткий ніс, птоз, гіпелтелоризм, гіоплазія верхньої щелепи, великий рот, виступаючі губи, незаростання верхньої губи тощо)
Вальпроєва кислота Фенобарбітал	Розщеплення хребта, піднебіння, нерідко додаткові малі аномалії – гемангіоми, пахвова кіла, розходження прямих м'язів живота, телеангіектазії, гіпелтелоризм, деформація вушних раковин, пригнічення ЦНС, сповільнення розвитку, зниження слуху, анемія, тремор, синдром відміни, гіпертензія
Препарати інших груп	
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністи ангіотензину II	Маловоддя, гіпотрофія, контрактури кінцівок, деформація лицьового черепа, гіоплазія легень, інколи антенатальна загибель (більш небезпечні у II половині вагітності)
Резерпін	Гіперемія слизової носа, гіпотермія, брадикардія, пригнічення ЦНС, летаргія
Хлорохін	Зниження слуху
Протипухлинні засоби	Численні аномалії розвитку, завмерла вагітність, затримка внутрішньоутробного росту плода
Антитиреоїдні засоби (тіамазол)	Зоб, виразки середнього відділу волосяної частини голови
Похідні сульфонілсечовини	Часто різноманітні вади розвитку (в експерименті), гіпоглікемія, гіпербілірубінемія в неонатальному періоді
Похідні бензодіазепіну (діазепам, хлосепід)	Депресія, сонливість у неонатальному періоді (внаслідок дуже повільної елімінації). Рідко – вади розвитку, які нагадують алкогольний фетальний синдром, вроджені вади серця і судин (не доведено)
Вітамін А в дозі > 10 000 МО на добу	Вади серця і судин, дисморфізм вушних раковин, полідактилія та ін.
Вітамін D у великій дозі	Кальцифікація органів
Пеніциламін	Вірогідні дефекти розвитку сполучної тканини – затримка розвитку, патологія шкіри, варикозне розширення вен, ламкість венозних судин, кіли

ТАБЛИЦЯ 2.  
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ,  
ВИКОРИСТАННЯ ЯКИХ ПІД  
ЧАС ВАГІТНОСТІ ПОВ'ЯЗАНЕ  
З ВИСОКИМ РИЗИКОМ  
(КАТЕГОРІЯ D)\*

\* таблиця складена на основі зведених даних FDA, 2010 р.

ності з міжнародними правилами для всіх них на різних видах тварин досліджується можлива тератогенна дія, існують видові відмінності щодо чутливості, які не дозволяють на стадії доклінічного вивчення або початкових клінічних випробувань повною мірою оцінити безпеку препарату щодо наявності у нього тератогенної дії. Такі дані можуть бути отримані не тільки шляхом звичайного фармаконагляду, але і, переважно, шляхом проведення цілеспрямованих багатоцентрових фармако-епідеміологічних досліджень за участю людини з аналізом наслідків використання того чи іншого засобу у достатньої кількості пацієнтів.

Не менші труднощі має оцінка віддалених ефектів використання препаратів під час вагітності, особливо коли мова йде про їх можливий вплив на стан психіки або поведінкові реакції людини, оскільки їх особливості можуть бути не лише наслідком

використання ліків під час вагітності, але і визначатись рядом спадково детермінованих факторів, соціальними умовами життя та виховання людини, але також дією інших негативних, зокрема хімічних, факторів забруднення навколишнього середовища. Реєструючи ті чи інші відхилення розвитку плода або дитини після використання препарату вагітною, важко диференціювати, чи це є наслідком дії лікарського засобу, чи це результат впливу на плід патологічного фактора, який обумовив необхідність використання даного лікарського засобу [3].

Враховання лікарями різних спеціальностей у своїй повсякденній діяльності вже накопичених на сьогодні фактів дозволить оптимізувати фармакотерапію захворювань як на етапі прекоцепційної підготовки, так і під час вагітності та максимально уникнути ризику побічної дії лікарських засобів на плід.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кирющенко А.П., Тараховский М.Л.  
Влияние лекарственных средств на плод. – М.: Медицина. – 1990. – 272 с.  
Kiryushchenko A.P., Tarakhovsky M.L.  
«Drugs effect of on the fetus.» М.: Medicine (1990):272 p.
2. Астахова А.В., Лепакхин В.К.  
Беременность и лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – М. – 2008. – 315 с.  
Astakhova A.V., Lepakhin V.K.  
«Pregnancy and medication. Adverse drug reactions and safety control.» М. (2008):315 p.
3. Елисеєва Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И.  
Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармнадзор. – 2009. – № 2. – С. 3–22.  
Eliseeva E.V., Feoktistova Y.V., Shmykova I.I., Geltser B.I.  
«Analysis of drug therapy in pregnant.» Safety of medicines and pharmacy vigilance, 2(2009):3-22.
4. Иванова А.А., Михайлов А.В., Колбин А.С.  
Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2013. – Т. 12. – № 5. – С. 60–68.  
Ivanova A.A., Mikhailov A.V., Kolbin A.S.  
«Teratogenic effects of drugs. Background.» Gynecology, Obstetrics and Perinatology Questions, 5(12) (2013):60-68.
5. Кузнецова И.В., Геппе Н.А., Григорян А.Н.  
Гормональная терапия во время беременности и ее влияние на потомство // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7. – № 3. – С. 45–49.  
Kuznetsova I.V., Gepp N.A., Grigoryan A.N.  
«Hormone therapy during pregnancy and its impact on offspring.» Practical Pediatrics Questions, 3(7) (2012):45-49.
6. Медведь В.И., Викторов А.П., Левицкий Е.Л.  
Тератогенное действие лекарств // Фармакологічний вісник. – 2000. – № 4. – С. 23–34.  
Medved V.I., Victorov A.P., Levitsky E.L.  
«Teratogenic effects of drugs.» Pharmacology Messenger, 4(2000):23-34.
7. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А.  
Безопасность использования гормональных препаратов в периконцепционный период, во время беременности и в послеродовом периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11. – № 6. – С. 66–73.  
Podzolkova N.M., Koloda Y.A.  
«Safety in use of hormonal drugs in periconceptional period during pregnancy and the postpartum period. Gynecology, Obstetrics and Perinatology Questions, 6(11) (2012):66-73.
8. Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ во время беременности: Совместное издание Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. – М.: Медицина. – 1988. – 155 с.  
Principles for risk assessment for posterity in connection with exposure of chemicals during pregnancy: a joint publication of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization and the World Health Organization. М.: Medicine (1988):155 p.
9. Резников А.Г.  
Прогестагены, беременность и здоровье плода // Гинекология. – 2003. – № 6. – С. 260–262.  
Reznikov A.G.  
«Progestogens, pregnancy and health of the fetus.» Gynecology, 6(2003):260-262.
10. Фисенко В.П., Аксенова О.Г.  
Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых в перинатологии // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 6–9.  
Fissenko V.P., Aksenova O.G.  
«The efficacy and safety of medicines used in perinatology.» Obstetrics and Gynecology, 4(2002):6-9.
11. Шер С.А.  
Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 6. – С. 57–60.  
Cher S.A.  
«Teratogenic effects of drugs on the body of the child in utero.» Pediatric Pharmacology, 6(8) (2011):57-60.
12. Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К.  
Лекарственная терапия в период беременности и лактации // Пер. с нем. Под ред. Романова Б.К. – М.: Логосфера. – 2010. – 419 с.  
Schaefer K., Spielmann H., Vetter K.  
«Drug therapy during pregnancy and lactation.» М.: Logosphere (2010):419 p.
13. Friedman J.M.  
«The principles of teratology: are they still true? Birth Defects Risk.» Clin. Mol. Teratol, 88(10) (2010):766-768.
14. Hoover R.N., Hyer M., Pfeifer R.M. et al.  
«Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol.» New England Journal of Medicine, 365(4) (2011):1304-1314.
15. EMEA 2010 priorities for drug safety research. Medicine use in pregnancy. Hhttp:// www.emea. Europa. eu/pdfs/human/phv/ 49372409en.pdf.
16. Lo W.Y., Friedman J.M.  
«Teratogenicity: recently introduced medications in human pregnancy.» Obstet. And Gynecol, 100(2002):465- 473.
17. Sit D.K., Perel J.M., Hessel J.C., Wisner K.L.  
«Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum.» J. Clin. Psychiatry, 69(4) (2008):652-658.

## РЕПРОДУКТИВНА БЕЗОПАСНІСТЬ І ФЕТАЛЬНИЙ РИСК ЛЕКАРСТВЕНИХ СРЕДСТВ

**А.Г. Цыпкун**, д. мед. н., професор, зав. лабораторно-дослідницьким відділом, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

Стаття присвячена вопросу безпеки використання лікарських засобів в час вагітності. Описані найбільш значимі етапи розвитку представлень про вплив медикаментів на плод, дана коротка історія створення їх класифікацій і перелік лікарських препаратів різних фармакологічних груп в залежності від ступеня ризику і рівня небажательного впливу на плод. Приведені сучасні дані про результати вивчення деяких механізмів медикаментозного тератогенезу.

**Ключові слова:** вагітні, плод, тератогенез, тератогенні властивості лікарських засобів.

## REPRODUCTIVE SAFETY AND FETAL RISK OF DRUGS

**A.G. Tsykun**, MD, professor, Head of the Laboratory and Research Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

An article about the safe use of drugs during pregnancy. Describes the most significant steps of development of ideas about the impact of drugs on the fetus, the brief history of their classification and the list of drugs of different pharmacological groups, depending on the degree of risk and the level of adverse effects on the fetus. Presents current data on the results of a study of some mechanisms of medication teratogenesis.

**Key words:** pregnant, fetus, teratogenesis, teratogenic properties of drugs.